

⑬ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑪ DE 33 10891 A1

⑳ Aktenzeichen: P 33 10 891.9  
㉑ Anmeldetag: 25. 3. 83  
㉒ Offenlegungstag: 27. 9. 84

⑤① Int. Cl. 3:  
C07 D 209/34

C 07 D 405/04  
C 07 D 403/04  
C 07 D 401/04  
A 61 K 31/40

DE 33 10891 A1

⑦① Anmelder:

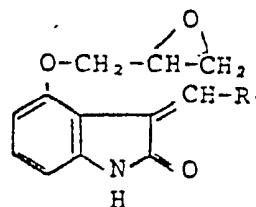
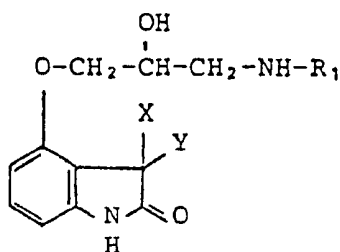
Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim, DE

⑦② Erfinder:

Michel, Helmut, 6800 Mannheim, DE; Marzenell,  
Klaus, 6802 Ladenburg, DE; Kampe, Wolfgang,  
Dr.rer.nat., 6805 Heddesheim, DE; Bartsch,  
Wolfgang, Dr.med.vet., 6806 Viernheim, DE;  
Schaumann, Wolfgang, Prof. Dr.med., 6900  
Heidelberg, DE

⑤④ Neue Indolinon-(2)-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Zwischenprodukte

Indolinon-(2)-Derivate der Formel I



in der R<sub>7</sub> die in Formel I angegebene Bedeutung hat und Verfahren zu ihrer Herstellung.

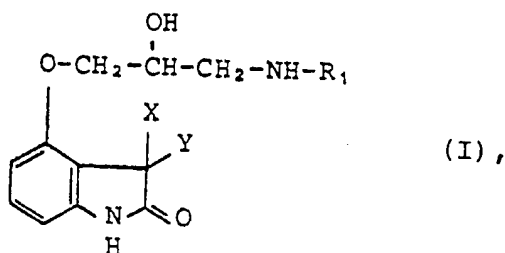
in der  
R<sub>1</sub> eine C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylgruppe oder eine C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, die durch einen gegebenenfalls substituierten Phenoxy- oder Phenylthio-Rest substituiert ist,  
X Wasserstoff und  
Y Wasserstoff oder einen -CH<sub>2</sub>-R<sub>7</sub>-Rest oder X und Y eine -CH-R<sub>7</sub>-Gruppe darstellen, wobei R<sub>7</sub> einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen oder Phenyl-Rest bedeutet, sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Zwischenprodukte der Formel V

1

Patentansprüche

1. Indolinon-(2)-Derivate der allgemeinen Formel I

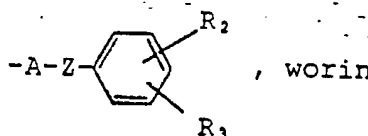
5



10

in welcher

15  $\text{R}_1$  eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkylgruppe oder eine Gruppe



20

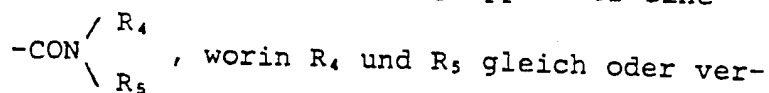
20 A eine geradkettige oder verzweigte  $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ -Alkylengruppe und

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

25  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$ ,

die gleich oder verschieden sein koennen, jeweils Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxygruppe, eine  $\text{C}_2$ - $\text{C}_5$ -Alkanoylgruppe, eine  $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ -Alkenylgruppe, eine  $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ -Alkinylgruppe, eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkylgruppe, eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkoxygruppe, eine  $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ -Alkenyloxygruppe, eine  $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ -Alkinyloxygruppe, eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkylthio-  
gruppe, eine  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -Alkanoylamidogruppe oder eine Gruppe

35



- 28 - 2.

1       schieden sind und Wasserstoff oder einen geradkettigen,  
verzweigten oder cyclischen  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkylrest darstellen  
oder  $R_4$  und  $R_5$  gemeinsam einen gegebenenfalls durch  
ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe  
5        $N-R_6$ , worin  $R_6$  Wasserstoff oder eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl-  
gruppe bedeutet, unterbrochenen  $C_2$ - $C_8$ -Alkylenrest  
darstellen, bedeuten,

10   X     Wasserstoff und

Y     Wasserstoff oder eine Gruppe  $-CH-R_7$ , worin  
           $\begin{array}{c} | \\ Q \end{array}$

15   Q Wasserstoff darstellt oder auch gemeinsam mit X eine Bindung  
bilden kann und  $R_7$  einen heterocyclischen Rest, der gegebenen-  
falls ein oder mehrfach durch Hydroxyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl sub-  
stituiert sein kann oder einen Phenylrest, der gegebenenfalls  
ein oder mehrfach durch eine Hydroxygruppe, eine Mercapto-  
20   gruppe, eine Hydroxycarbonylgruppe, eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxycarbonyl-  
gruppe, eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxygruppe, eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthiogruppe,  
eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfinylgruppe, eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonylgruppe,  
eine  $C_2$ - $C_6$ -Alkanoylamidogruppe, eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonylamido-  
25   gruppe, eine Nitrogruppe oder eine Aminogruppe substituiert  
ist, darstellt,

mit der Maßgabe, daß  $R_1$  nicht eine  $C_1$ - $C_6$  Alkylgruppe sein  
darf, wenn X und Y gleichzeitig Wasserstoff bedeuten,

sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze.

30

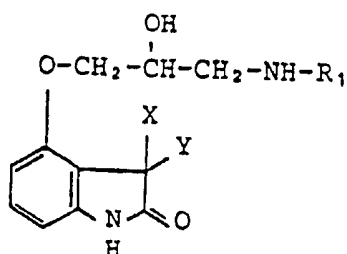
2. Verfahren zur Herstellung von Indolinon-(2)-Derivaten der all-  
gemeinen Formel I

35

- 29 - 3.

1

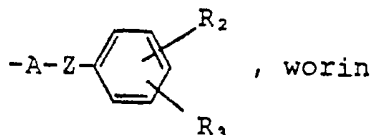
5



(I),

in welcher

10

R<sub>1</sub> eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe oder eine Gruppe

15

A eine geradkettige oder verzweigte C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylengruppe und  
 Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,  
 R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub>,

20

die gleich oder verschieden sein koennen, jeweils  
 Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxygruppe, eine  
 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylgruppe, eine C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenylgruppe,  
 eine C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkynylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe,  
 eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxygruppe, eine C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyloxygruppe,  
 eine C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkynyloxygruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio-  
 gruppe, eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylamidogruppe oder eine  
 Gruppe

25



30

schieden sind und Wasserstoff oder einen geradkettigen,  
 verzweigten oder cyclischen C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylrest darstellen  
 oder R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> gemeinsam einen gegebenenfalls durch  
 ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe  
 N-R<sub>6</sub>, worin R<sub>6</sub> Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-  
 gruppe bedeutet, unterbrochenen C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylenrest  
 darstellen, bedeuten,

35

25.03.83

3310891

- 38 - 4

1 X Wasserstoff und

Y Wasserstoff oder eine Gruppe  $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{R}_7, \text{ worin} \\ | \\ \text{Q} \end{array}$

5

Q Wasserstoff darstellt oder auch gemeinsam mit X eine Bindung bilden kann und  $\text{R}_7$  einen heterocyclischen Rest, der gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Hydroxyl oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkyl substituiert sein kann oder einen Phenylrest, der gegebenenfalls ein oder mehrfach durch eine Hydroxygruppe, eine Mercaptogruppe, eine Hydroxycarbonylgruppe, eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkoxy-carbonylgruppe, eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkoxygruppe, eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkylthiogruppe, eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkylsulfinylgruppe, eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkylsulfonylgruppe, eine  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -Alkanoylamidogruppe, eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkylsulfonylamidogruppe, eine Nitrogruppe oder eine Aminogruppe substituiert ist, darstellt,

15

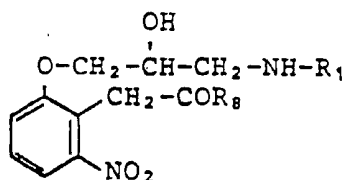
mit der Maßgabe, daß  $\text{R}_1$  nicht eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  Alkylgruppe sein darf, wenn X und Y gleichzeitig Wasserstoff bedeuten,

20

sowie deren pharmakologisch verträglichen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise entweder

25

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



(II),

30

in welcher  $\text{R}_1$  die angegebene Bedeutung hat und  $\text{R}_8$  eine abspaltbare Gruppe darstellt,

reduziert und cyclisiert

35

25.03.83

3310891

- 31-5.

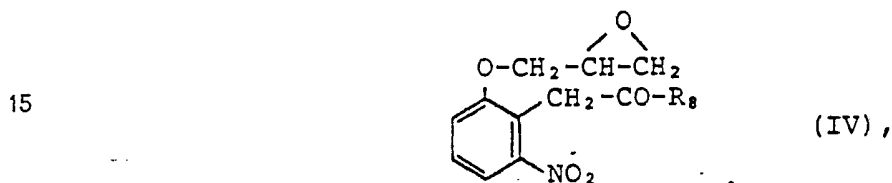
1 und gewuentschenfalls mit einer Verbindung der allgemeinen  
Formel III

5  $O=CH-R_7$  (III),

in welcher  $R_7$  die angegebene Bedeutung hat oder einem  
reaktiven Derivat hiervon,

10 umgesetzt oder

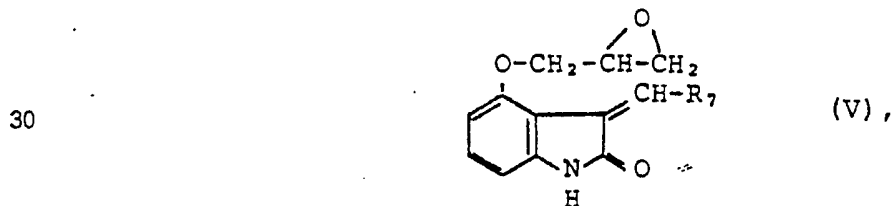
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



in welcher  $R_8$  die angegebene Bedeutung hat,  
20 reduziert und cyclisiert,  
gewuentschenfalls mit einer Verbindung der allgemeinen  
Formel III

umsetzt,

25 die dabei erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel V



in welcher  $R_7$  die angegebene Bedeutung hat mit einer Ver-  
35 bindung der allgemeinen Formel VI

- 37 - 6.

1



in welcher  $\text{R}_1$  die angegebene Bedeutung hat

5

umsetzt,

gegebenenfalls anschließend eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X und Q eine Bindung bilden, nach bekannten Methoden in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X und Q Wasserstoff bedeuten, umwandelt und gewünschtenfalls in ein pharmakologisch verträgliches Salz überführt.

10

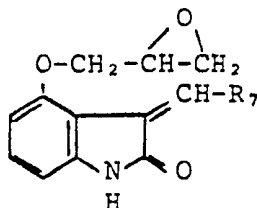
3. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 sowie übliche Träger- und Hilfsstoffe.

15

4. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Bekämpfung von Herz- und Kreislauferkrankungen.

5. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel V

20



(V),

25

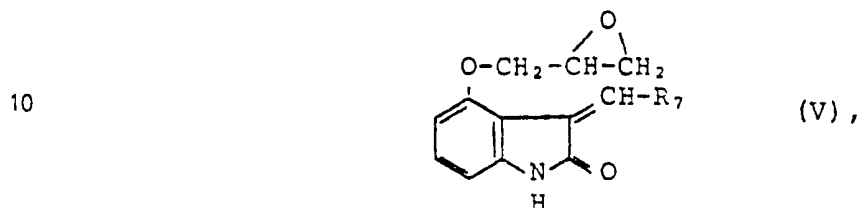
in der

$\text{R}_7$  einen heterocyclischen Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxyl oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl substituiert sein kann oder einen Phenylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch eine Hydroxygruppe, eine Mercapto-  
gruppe, eine Hydroxycarbonylgruppe, eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkoxycar-  
bonylgruppe, eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkoxygruppe, eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkyl-  
thiogruppe, eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkylsulfinylgruppe, eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -

35

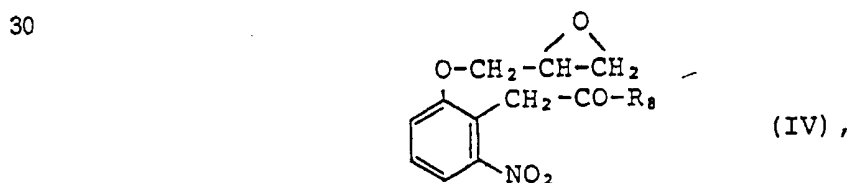
- 37 - 7.

- 1 Alkylsulfonylgruppe, eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylamidogruppe,  
eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamidogruppe, eine Nitrogruppe  
oder eine Aminogruppe substituiert ist, darstellt.
- 5 6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen  
Formel V



in der

- 15
- R<sub>7</sub> einen heterocyclischen Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiert sein kann oder einen Phenylrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch eine Hydroxygruppe, eine Mercapto-  
20 gruppe, eine Hydroxycarbonylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxygruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthiogruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylgruppe, eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylamidogruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamidogruppe, eine Nitrogruppe  
25 oder eine Aminogruppe substituiert ist, darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel IV



35



15.03.83

3310891

- 34 - 8.

1 in der  $R_8$  eine abspaltbare Gruppe darstellt,

reduziert und cyclisiert und mit einer Verbindung der  
allgemeinen Formel III

5



in welcher  $R_7$  die angegebene Bedeutung hat oder einem  
reaktiven Derivat hervon

10

umsetzt.

15

20

25

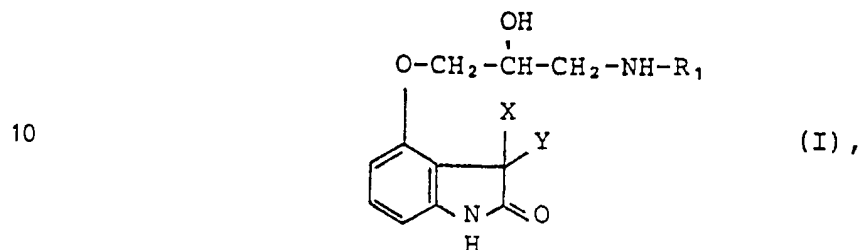
30

35

COPY ]

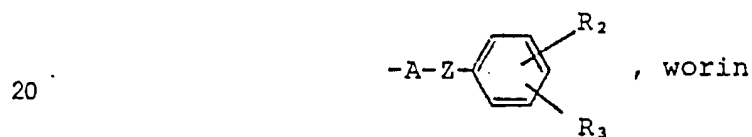
- 1 Neue Indolinon-(2)-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung,  
diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Zwischenprodukte

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Indolinon-(2)-Derivate  
 5 der allgemeinen Formel I



15 in welcher

R<sub>1</sub> eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe oder eine Gruppe

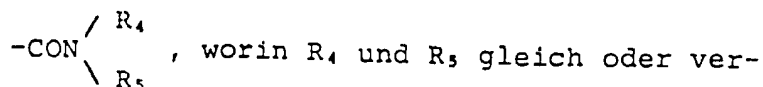


A eine geradkettige oder verzweigte C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylengruppe und

25 Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub>,

30 die gleich oder verschieden sein koennen, jeweils  
 Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxygruppe, eine  
 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoylgruppe, eine C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenylgruppe,  
 eine C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkynylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe,  
 eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxygruppe, eine C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyloxygruppe,  
 eine C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkinyloxygruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio-  
 gruppe, eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylamidogruppe oder eine  
 35 Gruppe



- 2 - 10.

1 schieden sind und Wasserstoff oder einen geradkettigen,  
 verzweigten oder cyclischen C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylrest darstellen  
 oder R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> gemeinsam einen gegebenenfalls durch  
 ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe  
 5 N-R<sub>6</sub>, worin R<sub>6</sub> Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-  
 gruppe bedeutet, unterbrochenen C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylenrest  
 darstellen, bedeuten,

X Wasserstoff und

10

Y Wasserstoff oder eine Gruppe  $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{R}_7, \\ | \\ \text{Q} \end{array}$  worin

15 Q Wasserstoff darstellt oder auch gemeinsam mit X eine Bindung  
 bilden kann und R<sub>7</sub> einen heterocyclischen Rest, der gegebenen-  
 falls ein oder mehrfach durch Hydroxyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl sub-  
 stituiert sein kann oder einen Phenylrest, der gegebenenfalls  
 ein oder mehrfach durch eine Hydroxygruppe, eine Mercapto-  
 gruppe, eine Hydroxycarbonylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl-  
 20 gruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxygruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthiogruppe,  
 eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylgruppe,  
 eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylamidogruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamido-  
 gruppe, eine Nitrogruppe oder eine Aminogruppe substituiert  
 ist, darstellt, mit der Maßgabe, daß R<sub>1</sub> nicht eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
 25 Alkylgruppe sein kann, wenn X und Y gleichzeitig Wasserstoff  
 bedeuten,

sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze, Verfahren zu  
 ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

30

Da die Verbindungen der allgemeinen Formel I entweder ein  
 asymmetrisches Kohlenstoffatom oder fuer den Fall, daß Y =  
 $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{R}_7, \\ | \\ \text{Q} \end{array}$  und X und Q Wasserstoff bedeuten, auch zwei asymmetrische

35 Kohlenstoffatome besitzen, sind ferner Gegenstand der Erfindung

1 die optisch aktiven Formen und racemischen Gemische dieser Verbindungen.

5 fuer den Fall, daß in Verbindungen der allgemeinen Formel I X gemeinsam mit Q eine Bindung bedeutet, sind ebenfalls deren E- und Z-Isomere Gegenstand der Erfindung.

10 In der DE-OS 22 30 426 sind Indolinon-(2)-Derivate mit aehnlicher Struktur beschrieben, denen eine Blockerwirkung auf die adrener- gischen  $\beta$ -Rezeptoren zugeschrieben wird. Demgegenueber zeigen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung ueberraschend zusaetzliche Wirkqualitaeten, und zwar eine akute Senkung des arteriellen Blutdrucks sowie eine bevorzugte Blockade der cardialen  $\beta$ - Rezeptoren. Sie eignen sich daher besonders zur Behandlung oder Prophylaxe bei Herz- und Kreislaeferkrankungen sowie Bluthoch-  
15 druck.

Die  $C_1$ - $C_6$ -Alkylgruppen der Substituenten  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  und  $R_6$  sind geradkettige, verzweigte oder cyclische Gruppen wie  
20 z.B. der Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, iso- Butyl-, tert.-Butyl-, n-Hexyl-, Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest.

Insbesondere kommen jedoch die Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und die tert. Butylgruppe in Frage.

25 Unter einer  $C_2$ - $C_5$ -Alkanoylgruppe der Substituenten  $R_2$  und  $R_3$  sind geradkettige Gruppen mit 2-5 Kohlenstoffatomen zu verstehen. Bevorzugt ist der Acetylrest.

30 Von den  $C_2$ - $C_4$ -Alkenyl- und Alkinygruppen der Substituenten  $R_2$  und  $R_3$  sind die Allyl- und Propargylgruppe bevorzugt.

Die  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxygruppen der Substituenten  $R_2$  und  $R_3$  enthalten vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatome, wie z.B. die Methoxy-, Ethoxy-,  
35 Propoxy- und Butoxygruppe.

25.10.83

3310891

- 4 - 12.

- 1 Von den C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyloxy- und Alkinyloxygruppen der Substituenten R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> sind die Allyloxy- und Propargyloxygruppe bevorzugt.

- 5 Von einer C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthiogruppe der Substituenten R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> ist der Methylmercaptorest bevorzugt.

Unter einer C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylamidogruppe ist vorzugsweise der Acetamidorest zu verstehen.

- 10 Unter einer C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylengruppe der Reste R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> sind geradkettige oder verzweigte Gruppen mit vorzugsweise 2 - 5 Kohlenstoffatomen, wie z.B. die Ethylen-, Isopropylen-, n-Butylen- und n-Pentylengruppe, zu verstehen.

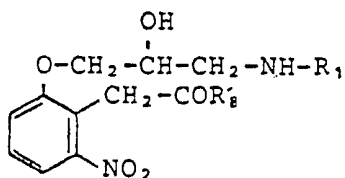
- 15 Unter Halogen wird im Sinne der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Jod verstanden, vorzugsweise Fluor, Chlor und Brom.

- 20 Unter einem heterocyclischen Rest R<sub>7</sub> werden in der vorliegenden Erfindung mono- und bicyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen verstanden. Bevorzugt sind der Furan-, Thiophen-, Pyrrol-, Pyrazol-, Imidazol-, Triazol-, Tetrazol-, Imidazolinon-, Pyridin-, Pyrimidin-, Uracil-, Indol- und Indazol-Rest.

- 25 Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise entweder

- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II

30



(II),

- 35 in welcher R<sub>1</sub> die angegebene Bedeutung hat und R<sub>2</sub> eine ab-

COPY

25.03.83

3310891

- 5 - 13.

1 spaltbare Gruppe darstellt,

reduziert und cyclisiert

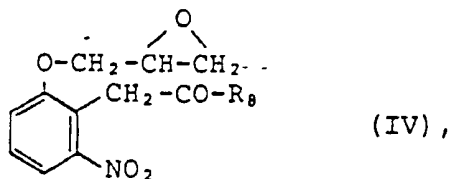
und gewünschtenfalls mit einer Verbindung der allgemeinen  
5 Formel III



10 in welcher  $\text{R}_7$  die angegebene Bedeutung hat oder einem  
reaktiven Derivat hiervon,

umsetzt oder

15 b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



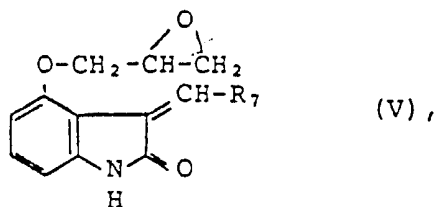
20 in welcher  $\text{R}_8$  die angegebene Bedeutung hat,

reduziert und cyclisiert,

gewünschtenfalls mit einer Verbindung der allgemeinen  
25 Formel III

umsetzt,

die dabei erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel V



COPY 1

25.03.83

3310891

- 6 - 18.

1 in welcher R, die angegebene Bedeutung hat mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI

5



in welcher R, die angegebene Bedeutung hat

10

umsetzt,

gegebenenfalls anschließend eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X und Q eine Bindung bilden, nach bekannten Methoden in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X und Q Wasserstoff bedeuten, umwandelt und gewünschtenfalls in ein pharmakologisch verträgliches Salz überführt.

15

Die Reduktionen nach den Verfahren a) und b) können mit katalytisch angeregtem Wasserstoff durchgeführt werden. Vorzugsweise wird Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in Methanol verwendet, wobei bei Temperaturen von 0-100°C gearbeitet werden kann. Die Cyclisierung geschieht in saurem Milieu, vorteilhaft in essigsaurer Lösung.

20

25

Die Überführung von Verbindungen der Formel I, in der X und Q zusammen eine Bindung bilden, in Verbindungen der Formel I, in der X und Q Wasserstoff bedeuten, geschieht vorzugsweise durch katalytische Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart von Edelmetallkatalysatoren wie z.B. Palladium/Kohle, Platinoxid etc. in einem Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol unter Zusatz von Triethylamin.

30

35

Abspaltbare Gruppen R, in Verbindungen der allgemeinen Formeln II und IV sind Amino-, Imidazolyl-, Hydroxy-, oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxygruppen, vorzugsweise Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy- und Propoxygruppen.

COPY

1 Verbindungen der allgemeinen Formel II können durch Umsetzung  
von Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel VI  
erhalten werden. Sie sind, wenn  $R_1$  nicht  $C_1-C_6$ -Alkyl bedeutet,  
neu.

5

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel IV ist  
in der EP-OS 00 14 928 beschrieben.

10

Verbindungen der Formel V sind neu. Gegenstand der Erfindung  
sind demnach auch neue Zwischenprodukte der allgemeinen Formel V  
zur Herstellung von Verbindungen der Formel I.

15

20

Die Umsetzungen der Vorstufen mit Verbindungen der allgemeinen  
Formel III koennen ohne Loesungsmittel oder in einem inerten  
Loesungsmittel, wie z.B. Methanol, Ethanol, n-Butanol, Diethyl-  
ether, Methylenchlorid, Toluol, Essigester, Tetrahydrofuran,  
Dioxan, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid unter Zusatz eines  
geeigneten Katalysators, wie z.B. Ammoniak, Triethylamin, N-  
Ethyl-diisopropylamin, Tributylamin, Piperidin, Morpholin, 1-  
Methylpiperidin, 4-Methylmorpholin oder Natriummethylat durch-  
gefuehrt werden. Besonders geeignet sind jedoch Methanol, Ethanol  
und Dimethylsulfoxid sowie Triethylamin, Piperidin und 1-Methyl-  
piperidin.

25

30

Die erfindungsgemaessen Verbindungen der Formel I koennen in  
Form eines racemischen Gemisches anfallen. Die Trennung des  
Racemats in die optisch aktiven Formen geschieht nach an sich  
bekannten Methoden ueber die diastereomeren Salze aktiver Säuren,  
wie z.B. Weinsaeure, Aepfelsaeure oder Camphersulfonsaeure.

35

Zur Uberfuehrung der Verbindungen der allgemeinen Formel I in  
ihre pharmakologisch unbedenklichen Salze setzt man diese, vor-  
zugsweise in einem organischen Loesungsmittel, mit der aequi-  
valenten Menge einer anorganischen oder organischen Saeure, z.B.



25.03.83

3310891

- 8 - 76.

1     Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Citronensäure, Weinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Benzoesäure und Cyclohexylsulfaminsäure um.

5     Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Substanzen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser  
10    oder Öl, wie z.B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die erfindungsgemässen neuen Substanzen der allgemeinen Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vor-  
15    zugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen, üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält.

Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Citratpuffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure und deren nicht-  
20    toxische Salze), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, hochmolekulare Fettsäuren (wie  
25    Sterinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und  
30    Süßstoffe enthalten.

35

Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Anmeldung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen die folgenden:

5 4-<2-Hydroxy-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxyphenoxy)ethylamino]-propoxy>-3-(2-hydroxybenzyliden)indolinon(2)

4-<2-Hydroxy-3-[2-(3-carbamoyl-4-hydroxyphenoxy)ethylamino]-propoxy>-3-(pyrazol-5-yl)methylen-indolinon(2)

10 4-[2-Hydroxy-3-(2-phenoxyethylamino)propoxy]-3-(imidazol-5-yl)-methylen-indolinon(2)

15 4-[2-Hydroxy-3-(2-phenoxyethylamino)propoxy]-3-(1.2.4-triazol-5-yl)-methylen-indolinon(2)

4-<2-Hydroxy-3-[2-(4-hydroxyphenoxy)ethylamino]propoxy>-3-(1.2.4-triazol-5-yl)methylen-indolinon(2)

20 4-[2-Hydroxy-3-(2-phenoxyethylamino)propoxy]-3-(4-methylimidazolin-2-on-5-yl)methylen-indolinon(2)

4-<2-Hydroxy-3-[2-(4-carbamoylphenoxy)ethylamino]propoxy>-3-(pyrazol-5-yl)methylen-indolinon(2)

25 4-<2-Hydroxy-3-[2-(4-N-methyl-carbamoylphenoxy)ethylamino]-propoxy>-3-(pyrazol-5-yl)methylen-indolinon(2)

30 4-<2-Hydroxy-3-[2-(4-N-isopropyl-carbamoylphenoxy)ethylamino]-propoxy>-3-(pyrazol-5-yl)methylen-indolinon(2)

4-<2-Hydroxy-3-[2-(4-N-n-butyl-carbamoylphenoxy)ethylamino]-propoxy>-3-(pyrazol-5-yl)methylen-indolinon(2)

25.03.83

18.

3310891

4-<2-Hydroxy-3-[2-(4-N-cyclopentyl-carbamoylphenoxy) ethylamino]-  
propoxy>-3-(pyrazol-5-yl)methylen-indolinon (2)

5

4-<2-Hydroxy-3-[2-(4-N,N-dimethyl-carbamoylphenoxy) ethylamino]-  
propoxy>-3-(pyrazol-5-yl)methylen-indolinon (2).

4-<2-Hydroxy-3-[2-(4-morpholinocarbonylphenoxy) ethylamino]-  
propoxy>-3-(pyrazol-5-yl)methylen-indolinon (2)

10

4-<2-Hydroxy-3-[2-(4-N-methylpiperazinocarbonylphenoxy) ethyl-  
amino]-propoxy>-3-(pyrazol-5-yl)methylen-indolinon (2)

15

4-[2-Hydroxy-3-(2-phenoxyethylamino) propoxy-3-(2-mercapto-  
benzyliden) indolinon (2)

20

4-[2-Hydroxy-3-(2-phenoxyethylamino) propoxy-3-(2-aminobenzyliden)-  
indolinon (2)

COPY 7

Beispiel 1

4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-3-benzyliden-indolinon(2)

2.5 g 4-[2-Hydroxy-3-(isopropylamino)propoxy]indolinon(2) werden in 50 ml Ethanol mit 5 Tropfen Piperidin und 1.3 ml Benzaldehyd 5 h zum Rueckfluß erhitzt. Nach Einengen der Loesung wird in verd. Milchsaeure und Ether geloest, die waessrige Phase mit Kaliumcarbonat alkalisch gestellt und nach Absaugen der Base aus Isopropanol umkristallisiert. Es werden 2.0 g 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-3-benzyliden-indolinon(2) vom Schmp. 163 - 165°C, d.s. 56 % d.Th. erhalten.

Analog zu Beispiel 1 erhaelt man:

Bezeichnung Schmelzpunkt C° / Lösungsmittel	Ausbeute %
a) 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-3-(2-hydroxybenzyliden)indolinon(2) 181-183 / Isopropanol aus 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-indolinon(2) und Salicylaldehyd	47
b) 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-3-(4-methoxybenzyliden)indolinon (2) 153-156 / Essigester aus 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)indolinon(2) und 4-Methoxybenzaldehyd	23

25.03.83

3310891

- 12 - 20.

Bezeichnung Schmelzpunkt C° / Lösungsmittel		Ausbeute %
5	c) 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-3-(3.4-dimethoxybenzyliden)indolinon(2) 173-174 / Ethanol aus 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-indolinon(2)	72
10	und 3.4-Dimethoxybenzaldehyd	
15	d) 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-3-(2-hydroxy-4-methylmercapto-benzyliden)-indolinon(2) 132-133 / Essigester aus 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-indolinon(2)	41
20	und 2-Hydroxy-4-methylmercapto-benzaldehyd	
25	e) 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-3-(pyrrol-2-yl)methylen-indolinon(2) 191-193 / Ethanol aus 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-indolinon(2)	60
30	und Pyrrol-2-aldehyd	
35	f) 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-3-(pyrazol-5-yl)methylen-indolinon(2) 210-211 / Ethanol aus 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-indolinon(2)	64
40	und Pyrazol-5-aldehyd	

25.03.83

3310891

- 12-21.

Bezeichnung Schmelzpunkt C° / Lösungsmittel		Ausbeute %
5	g) 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-3-(imidazol-2-yl)methylen-indolinon(2) 223-225 / Methanol aus 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-indolinon(2)	20
10	und Imidazol-2-aldehyd	
15	h) 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-3-(pyridyl-2-)methylen-indolinon(2)-benzoat 180-181 / Isopropanol aus 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-indolinon(2)	20
20	und Pyridin-2-aldehyd	
25	i) 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-3-(thiophen-2-yl)methylen-indolinon(2) 180-181 / Ethanol aus 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-indolinon(2)	48
30	und Thiophen-2-aldehyd	
35	j) 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-3-(2-acetamido-benzyliden)indolinon(2) 174-176 / Isopropanol aus 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-indolinon(2)	35
	und 2-Acetamidobenzaldehyd	

25.03.83

3310891

- 14 - 22.

	Bezeichnung Schmelzpunkt C° / Lösungsmittel	Ausbeute %
5	k) 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-3-(2-methansulfonylamido-benzyliden)-indolinon(2) 207-208 / Essigester aus	47
10	4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-indolinon(2) und 2-Methansulfonylamidobenzaldehyd	
15	l) 4-[2-Hydroxy-3-(2-phenoxyethylamino)-propoxy]-3-(2-hydroxybenzyliden)indolinon(2) 130-132 / Essigester aus	38
20	4-[2-Hydroxy-3-(2-phenoxyethylamino)propoxy]-indolinon(2) (Beisp. 2) und Salicylaldehyd	
25	m) 4-<2-Hydroxy-3-[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl-amino]propoxy>-3-(2-hydroxybenzyliden)-indolinon(2) 171-172 / Ethanol aus	48
30	4-<2-Hydroxy-3-[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl-amino]propoxy>indolinon(2) (Beisp. 2 a) und Salicylaldehyd	
35	n) 4-<2-Hydroxy-3-[2-(2-allyloxyphenoxy)ethyl-amino]propoxy>-3-(2-hydroxybenzyliden)-indolinon(2) 147-148 / Ethanol aus	42
40	4-<2-Hydroxy-3-[2-(2-allyloxyphenoxy)ethyl-amino]propoxy>indolinon(2) (Beisp. 3) und Salicylaldehyd	

25.03.83

3310891

- 15 - 23.

Bezeichnung Schmelzpunkt C° / Lösungsmittel		Ausbeute g
5	o) 4-<2-Hydroxy-3-[2-(2-methylmercaptophenoxy)-ethylamino]propoxy>-3-(2-hydroxybenzyliden)-indolinon(2)benzoat 177 / Ethanol aus	20
10	4-<2-Hydroxy-3-[2-methylmercaptophenoxy)-ethylamino]propoxy>indolinon(2) (Beisp. 3a) und Salicylaldehyd	
15	p) 4-<2-Hydroxy-3-[2-(4-hydroxyphenoxy)ethylamino]propoxy>-3-(2-hydroxybenzyliden)-indolinon(2)benzoat 187-188 / Isopropanol aus	42
20	4-<2-Hydroxy-3-[2-(4-hydroxyphenoxy)ethylamino]propoxy>indolinon(2) (Beisp. 2b) und Salicylaldehyd	
25	q) 4-[2-Hydroxy-3-(2-phenoxyethylamino)propoxy]-3-(2-hydroxycarbonylbenzyliden)indolinon(2) 238-240 / Wasser aus	84
30	4-[2-Hydroxy-3-(2-phenoxyethylamino)propoxy]indolinon(2) (Beisp. 2) und 2-Carboxybenzaldehyd	
35	r) 4-<2-Hydroxy-3-[2-(4-hydroxyphenoxy)ethylamino]propoxy>-3-(2-hydroxycarbonylbenzyliden)indolinon(2) 260 / Ethanol aus	70
40	4-<2-Hydroxy-3-[2-(4-hydroxyphenoxy)ethylamino]propoxy>indolinon(2) (Beisp. 2b) und 2-Carboxybenzaldehyd	



Bezeichnung Schmelzpunkt C° / Lösungsmittel		Ausbeute %
5	s) 4-<2-Hydroxy-3-[2-(4-hydroxyphenoxy) ethyl- amino]propoxy>-3-(2-methansulfonylamido- benzyliden) indolinon(2) 153-158 / Essigester aus	44
10	4-<2-Hydroxy-3-[2-(4-hydroxyphenoxy) ethyl- amino]propoxy>indolinon(2) (Beisp. 2b) und 2-Methansulfonylamidobenzaldehyd	
15	t) 4-<2-Hydroxy-3-[2-(4-hydroxyphenoxy) ethyl- amino]propoxy>-3-(pyrrol-2-yl)methylen- indolinon(2) 205 / Ethanol aus	64
20	4-<2-Hydroxy-3-[2-(4-hydroxyphenoxy) ethyl- amino]propoxy>indolinon(2) (Beisp. 2b) und Pyrrol-2-aldehyd	
25	u) 4-[2-Hydroxy-3-(2-phenoxyethylamino) propoxy]- 3-(pyrazol-5-yl)methylen-indolinon(2) 161-162 / Ethanol aus	57
30	4-[2-Hydroxy-3-(2-phenoxyethylamino)- propoxy]indolinon(2) (Beisp. 2) und Pyrazol-5- aldehyd	
35	v) 4-<2-Hydroxy-3-[2-(4-hydroxyphenoxy) ethyl- amino]propoxy>-3-(pyrazol-5-yl)methylen- indolinon(2) 178-180 / Ethanol aus	64
40	4-<2-Hydroxy-3-[2-(4-hydroxyphenoxy) ethyl- amino]propoxy>indolinon(2) (Beisp. 2b) und Pyrazol-5-aldehyd	

- 17 - 25 -

Bezeichnung		Ausbeute
Schmelzpunkt C° / Lösungsmittel		%
5	w) 4-[2-Hydroxy-3-(2-phenoxyethylamino)propoxy]- 3-(indol-2-yl)methylen-indolinon(2) 204-205 / n-Butanol aus 4-[2-Hydroxy-3-(2-phenoxyethylamino)propoxy]- indolinon(2) (Beisp. 2)	74
10	und Indol-2-aldehyd	
15	x) 4-[2-Hydroxy-3-(2-phenoxyethylamino)propoxy]- 3-(2-nitrobenzyliden)indolinon(2) 159-161 / Essigester aus 4-[2-Hydroxy-3-(2-phenoxyethylamino)propoxy]- indolinon(2) (Beisp. 2)	40
20	und 2-Nitrobenzaldehyd	
25	y) 4-[2-Hydroxy-3-(2-phenoxyethylamino)- propoxy]-3-(uracil-4-yl)methylen-indolinon(2) 216-218 / Essigester aus 4-[2-Hydroxy-3-(2-phenoxyethylamino)propoxy]- indolinon(2) (Beisp. 2)	46
30	und Uracil-4-aldehyd	
35	z) 4-[2-Hydroxy-3-(2-phenoxyethylamino)- propoxy]-3-(indazol-3-yl)methylen-indo- linon(2) 192-194 / Essigester aus 4-[2-Hydroxy-3-(2-phenoxyethylamino)- propoxy]-indolinon(2) (Beisp. 2)	27
40	und Indazol-3-aldehyd	

1 Die zur Herstellung der vorstehenden Verbindungen benoetigten Ausgangsstoffe koennen wie folgt hergestellt werden:

4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy) indolinon(2)

5 14.0 g 2-(2.3-Epoxy-propoxy)-6-nitrophenylessigsaeureethyl-  
ester (EP-OS 00 14 928) werden in 140 ml Isopropylamin geloest  
und 3 d bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Entfernen des  
ueberschuessigen Amins wird in Ether und verd. Milchsaeure ge-  
10 loest, die waessrige Phase mit Kaliumcarbonat alkalisch gestellt  
und mit Ether extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen verbleiben  
16 g als braeunliches Oel, welches sofort in 150 ml Methanol und  
150 ml Essigsaeure bei Raumtemperatur und 1 bar Wasserstoff-  
druck ueber 10proz. Palladiumkohle hydriert wird. Nach Absaugen  
15 des Katalysators wird im Vakuum abdestilliert und der verbleibende  
Rueckstand in Wasser geloest und filtriert. Durch Zugabe von  
Kaliumcarbonat wird die Base ausgefaellt und abgesaugt. Nach  
Trocknen verbleiben 10.4 g 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-  
indolinon(2) vom Schmp. 173-175°C, d.s. 89 % d.Th.

20

25

30

35

In analoger Weise koennen durch Umsetzung mit Aminen und anschlie-  
1 ender Hydrierung und Cyclisierung die folgenden Verbindungen er-  
halten werden:

Beispiel 2

5

	Bezeichnung Schmelzpunkt C° / Lösungsmittel	Ausbeute %
10	4-[2-Hydroxy-3-(2-phenoxyethylamino)propoxy]- indolinon(2) 143-145 / Essigester aus 2-(2.3-Epoxy-propoxy)-6-nitrophenylessig- saeureethylester 15 und 2-Phenoxyethylamin	75
20	a) 4-<2-Hydroxy-3-[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl- amino]propoxy>indolinon(2) 156-158 / Essigester aus 2-(2.3-Epoxy-propoxy)-6-nitrophenylessig- saeureethylester und 2-(2-Methoxyphenoxy)ethylamin	89
25	b) 4-<2-Hydroxy-3-[2-(4-hydroxyphenoxy)ethyl- amino]-propoxy>indolinon(2) 186-189 / Ethanol aus 2-(2.3-Epoxy-propoxy-6-nitrophenylessig- saeureethylester 30 und N-Benzyl-2-(4-benzyloxyphenoxy)-ethyl- amin	80

35

Beispiel 3

4-<2-Hydroxy-3-[2-(2-allyloxyphenoxy)ethylamino]propoxy>-  
indolinon(2)

4.1 g 4-(2.3-Epoxy-propoxy)indolinon(2) (Beispiel 6) werden  
in 200 ml n-Butanol geloest, 11.6 g 2-(2-Allyloxyphenoxy)ethyl-  
amin zugegeben und 2 d bei Raumtemperatur geruehrt. Nach Ab-  
destillieren des n-Butanols wird aus Essigester umkristallisiert.  
Man erhaelt 6.2 g der Titelverbindung vom Schmp. 148-149°C,  
d.s. 77 % d.Th.

analog Beispiel 3 erhaelt man:

Bezeichnung Schmelzpunkt C° / Lösungsmittel	Ausbeute %
a) 4-<2-Hydroxy-3-[2-(2-methylmercaptophenoxy)- ethylamino]propoxy>indolinon(2) 173-175 / Essigester aus 4-(2.3-Epoxy-propoxy) indolinon(2) (Beisp. 6) und 2-(2-Methylmercaptophenoxy) ethylamin	85

Beispiel 4

4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-3-(pyrazol-5-yl)-  
methylen-indolinon(2)

5

2.8 g 4-(2.3-Epoxy-propoxy)-3-(pyrazol-5-yl)-methylen-indolinon(2)  
(Beispiel 5) werden in 25 ml n-Butanol und 25 ml Isopropylamin 2 d  
bei Raumtemperatur geruehrt. Nach Entfernen des Loesungsmittels  
wird mit Essigester und Wasser aufgenommen und abgesaugt. Nach  
10 Trocknen verbleiben 1.9 g der Titelverbindung vom Schmp. 209-211°C  
d.s. 45 % d.Th.

analog Beispiel 4 erhaelt man:

15

Bezeichnung	Ausbeute
Schmelzpunkt C° / Lösungsmittel	%
20 a) 4-[2-Hydroxy-3-(2-phenoxy-ethylamino)propoxy]- 3-(pyrazol-5-yl)methylen-indolinon(2) 161-162 / Essigester/Ethanol aus 4-(2.3-Epoxy-propoxy)-3-(pyrazol-5-yl)- 25 methylen-indolinon(2) (Beisp. 5) und 2-Phenoxy-ethylamin	40

Die in Beispiel 4 benoetigten Ausgangsstoffe koennen wie folgt hergestellt werden:

Beispiel 5

5

4-(2.3-Epoxy-propoxy)-3-(pyrazol-5-yl)methylen-indolinon(2)

10

4.1 g 4-(2.3-Epoxy-propoxy)indolinon(2) (Beispiel 6) werden in 40 ml Dimethylsulfoxid geloest, mit 2.0 g Pyrazol-5-aldehyd und 2.8 ml Triethylamin versetzt und 2 d bei Raumtemperatur geruehrt. Die Reaktionsmischung wird mit 150 ml Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Einengen kristallisieren 3.9 g der Titelverbindung vom Schmp. 229°C aus, d.s. 68 % d.Th.

15

analog erhaelt man:

20

Bezeichnung	Ausbeute %
a) 4-(2.3-Epoxy-propoxy)-3-(2-hydroxybenzyliden)indolinon(2) 172-174 / Essigester aus 4-(2.3-Epoxy-propoxy)indolinon(2) (Beisp. 6) und Salicylaldehyd	40

25

30

25.03.83  
- 29. 31.

3310891

Das zur Herstellung in den Beispielen 3, 3a, 5 und 5a, benoetigte Epoxyd kann wie folgt hergestellt werden:

5 Beispiel 6

4-(2.3-Epoxy-propoxy)indolinon(2)

10 Eine Loesung von 28.2 g 2-(2.3-Epoxy-propoxy)-6-nitrophenyl-essigsaeureethylester in 300 ml Methanol wird mit 3 ml Raney-Nickel versetzt und bei 1 bar Wasserstoffdruck hydriert. Nach Absaugen des Katalysators wird eingeeengt und der Rueckstand in 300 ml Ether geloest, vom Unloeslichem abfiltriert und mit 12 ml Essigsaeure versetzt. Nach Ruehren ueber Nacht wird abgesaugt und  
15 mit Ether gewaschen. Es werden 13.1 g 4-(2.3-Epoxy-propoxy)-indolinon(2) vom Schmp. 164 - 166°C erhalten, d.s. 64 % d.Th.

COPY ]



- 25.03.88  
32.

3310891

Beispiel 7

4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-3-(2-hydroxybenzyl)-  
indolinon(2)-benzoat

5

5.8 g 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-3-(2-hydroxybenzyliden)indolinon(2) (Beispiel 1a) werden in 150 ml Methanol geloest, mit 15 ml Triethylamin versetzt und ueber 1 g 10proz. Palladiumkohle bei Raumtemperatur und 1 bar Wasserstoff hydriert. Nach Absaugen des Katalysators wird im Vakuum abdestilliert, in Essigester geloest und mit der aequivalenten Menge Benzoesaeure versetzt. Nach Absaugen verbleiben 2.5 g der Titelverbindung vom Schmp. 198-202°C, d.s. 34 % d.Th.

analog Beispiel 7 werden erhalten:

Bezeichnung Schmelzpunkt C° / Lösungsmittel	Ausbeute %
a) 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-3-(3.4-dimethoxybenzyl)indolinon(2)-benzoat 82-84 / Essigester aus 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-3-(3.4-dimethoxybenzyliden)indolinon(2) (Beisp. 1c)	74
b) 4-<2-Hydroxy-3-[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl-amino]propoxy>-3-(3.4-dimethoxybenzyl)-indolinon(2)-oxalat 93-95 / Methanol aus 4-<2-Hydroxy-3-[2-(2-methoxyphenoxy)-N-benzylethylamino]propoxy>-3-(3.4-dimethoxybenzyliden)indolinon(2)	50

- 25 - 33.03.83 3310891

	Bezeichnung Schmelzpunkt C° / Lösungsmittel	Ausbeute %
5	c) 4-<2-Hydroxy-3-[2-(2-methoxyphenoxy) ethyl- amino]propoxy>-3-(2-hydroxybenzyl) indo- linon(2)-oxalat 156-158 / Methanol aus	50
10	4-<2-Hydroxy-3-[2-(2-methoxyphenoxy) ethyl- amino]propoxy>-3-(2-hydroxybenzyliden)- indolinon(2) (Beispiel 1m)	
15	d) 4-<2-Hydroxy-3-[2-(4-hydroxyphenoxy) ethyl- amino]propoxy>-3-(2-hydroxybenzyl) indo- linon(2)-cyclohexylsulfaminat 138-141 / Ethanol aus	30
20	4-<2-Hydroxy-3-[2-(4-hydroxyphenoxy) ethyl- amino]propoxy>-3-(2-hydroxybenzyliden) indo- linon(2) (Beisp. 1p)	
25	e) 4-<2-Hydroxy-3-[2-(4-hydroxyphenoxy) ethyl- amino]propoxy>-3-(pyrazol-5-yl-methyl) indo- linon(2)-fumarat 60 sint. / Isopropanol aus	30
30	4-<2-Hydroxy-3-[2-(4-hydroxyphenoxy) ethyl- amino]propoxy>-3-(pyrazol-5-yl)methylen- indolinon(2) (Beisp. 1v)	
35	f) 4-[2-Hydroxy-3-(2-phenoxyethylamino)- propoxy]-3-(pyrazol-5-yl-methyl) indo- linon(2)-fumarat 85 sint. / Isopropanol aus	63
40	4-[2-Hydroxy-3-(2-phenoxyethylamino)- propoxy]-3-(pyrazol-5-yl)methylen- indolinon(2) (Beisp. 1u)	

- 28 -  
34

3310891

Die zur Herstellung der Verbindung 7 b benoetigten Ausgangsstoffe koennen wie folgt erhalten werden:

5 3-(3.4-Dimethoxybenzyliden)-4-<2-hydroxy-3-[2-(2-methoxyphenoxy)-N-benzyl-ethylamino]propoxy>indolinon(2)

10 4.1 g 4-(2.3-Epoxy-propoxy)indolinon(2) (Beispiel 6) werden in 200 ml n-Butanol geloest und 5.2 g N-Benzyl-(2-methoxyphenoxy)-ethylamin zugegeben. Nach 3 d wird das Loesungsmittel im Vakuum entfernt. Es verbleiben 11.5 g Rohprodukt, das zur weiteren Um-

15 11.5 g 4-<2-Hydroxy-3-[2-(2-methoxyphenoxy)-N-benzyl-ethylamino]-propoxy>indolinon(2) werden in 200 ml Ethanol geloest, 4.0 g 3.4-Dimethoxybenzaldehyd und 1 ml Piperidin zugegeben und anschliessend 16 h zum Rueckfluß erhitzt. Nach Erkalten wird abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet. Es verbleiben 9.3 g der Titelverbindung vom Schmp. 151-155°C, d.s. 76 % d.Th.

20 Beispiel 8

4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-3-(2-hydroxy-4-methylsulfinyl-benzyliden)indolinon(2)-acetat

25 2.8 g 4-(2-Hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-3-(2-hydroxy-4-methylmercapto-benzyliden)indolinon (2) (Beisp. 1 d) werden in 50 ml Essigsaeure geloest und mit 0.85 ml 30proz. Wasserstoffperoxid versetzt. Nach 3 h Ruehren bei Raumtemperatur wird im Vakuum eingeengt und mit Wasser versetzt. Nach Abdekantieren  
30 wird der oelige Rueckstand in Ethanol geloest, mit 0.4 ml Eisessig versetzt und das kristalline Produkt abgesaugt. Es werden 2.0 g der Titelverbindung vom Schmp. 135-140°C, d.s. 68 % d.Th. erhalten.

35